



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Virus Chikungunya, una infección emergente.

Autora

Génesis Parra Eslava

Director

Dr. Rafael Benito Ruesca

Facultad de Medicina

2014/2015

Índice

Abstract	3
Introducción.....	4
Filogenética.....	5
Distribución geográfica histórica y reaparición del CHIKV	6
Vector y reservorio	8
Presentación Clínica	10
Diferencias clínicas entre CHIKV y Dengue.....	11
Diseminación viral y órganos diana	13
Mecanismos de patogenia	14
Diagnóstico	17
Tratamiento	20
Prevención	24
Conclusiones.....	25
Bibliografía	26

Chikungunya

Abstract

El virus Chikungunya (CHIKV) es un *Alphavirus* de la familia *Togaviridae* que se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Inicialmente CHIKV se aisló en Tanzania. En la última década ha experimentado una importante diseminación mundial en forma de brotes esporádicos, siendo muy llamativa la magnitud del actual brote en la región de las Américas y su aparición, tanto importada como autóctona, en regiones templadas. La infección se manifiesta con síntomas inespecíficos autolimitados que se acompañan de dolor articular. Característicamente estas artralgias pueden llegar a ser crónicas e invalidantes. De momento no se dispone de tratamiento ni vacunas específicas para esta enfermedad, siendo su prevención, mediante el control del vector, la principal medida de contención. Su diagnóstico se basa en la determinación del virus mediante técnicas moleculares, cultivos celulares y la detección de la respuesta inmune por técnicas serológicas. En este artículo se revisan los conocimientos e investigaciones más relevantes en cuanto al CHIKV, su vector, la clínica y patogénesis de la enfermedad, los métodos diagnósticos y los últimos avances en tratamiento y prevención.

Palabras clave: *CHIKV, Vector, Distribución geográfica, Manifestaciones clínicas, Diagnóstico, Tratamiento y Prevención*

Chikungunya virus (CHIKV) is an *Alphavirus* from *Togaviridae* family that is transmitted by *Aedes* gender mosquito bites. Firstly, CHIKV was isolated in Tanzania. In the last decade CHIKV has experienced an important global spread as sporadic outbreaks, being quite remarkable the magnitude of the present outbreak in the Americas region and CHIKV appearance, imported and native, in temperate regions. The infection produces selflimited, non-specific symptoms accompanied by articular pain. Characteristically, the arthralgia can become chronic and invalidating. To this moment, no vaccine or specific treatment are available, being the prevention, by means of vector control, the main restraint measure. Its diagnose is based on virus isolation through molecular techniques, celular culture and inmune response detection through serological skills. In this article, the most relevant and recent knowledge about CHIKV is reviewed, its vector, clinic presentation and pathogenesis of the disease , diagnostic methods and the last advances in treatment and prevention.

Key words: *CHIKV, Vector, Geographic distribution, Clinic manifestations, Diagnosis, Treatment and Prevention.*

Introducción

El virus Chikungunya (CHIKV) es un *Alphavirus* de la familia *Togaviridae*. Se caracteriza por producir un cuadro febril que en ocasiones se acompaña de dolor articular crónico e intenso. Hizo su primera aparición a principios de la década de los 50 en África y desde el 2004 ha reaparecido como brotes de amplia distribución geográfica dentro y fuera del continente africano, como el Sudeste y Este de Asia, Europa y Norte América; y más recientemente, el área del Caribe y América del Sur (19). Recientemente se ha notificado la infección de CHIKV en más de 22 países de la región del Caribe, Centro y Sur América. El total de casos notificados en la región desde el inicio de la epidemia asciende a 1.339.026 sospechosos y 29.755 confirmados. En España, el número de casos acumulados importados es de 253 (200 confirmados, 53 probables), la mayoría de ellos procedentes de República Dominicana (5).

Actualmente el CHIKV representa un potencial problema de salud global, ya que la enfermedad se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, que progresivamente amplía su distribución geográfica.

La picadura de estos mosquitos puede afectar alternativamente a vertebrados y artrópodos. Los artrópodos permanecen infectados durante toda su vida. Las especies más relevantes en la transmisión a humanos son: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y *Aedes polyniensi*, aunque interviene *Culex* en algunos casos (10).

La palabra Chikungunya deriva de la lengua Makonde, hablada en Makonde Plateau (Tanzania), donde se notifica por primera vez la enfermedad. En su origen, proviene de la raíz *Kungunyala*, que significa “contorsionarse o doblarse”. Literalmente, la palabra se traduce como “que se retuerce”, en referencia a la actitud característica que adopta el paciente por las manifestaciones reumatológicas de la enfermedad (12). En la región del Congo también se conoce la enfermedad como *buka-buka*, que significa “roto-roto”, y también hace alusión al peculiar dolor articular incapacitante (15).

Estructuralmente, como es característico de los virus de la familia *Togaviridae*, el CHIKV está formado por una cápside icosaédrica cubierta por una envoltura lipídica, lo que lo hace sensible a la desecación, detergentes y temperaturas mayores de 60°C. Su diámetro oscila entre 60-70 nm (19).

El genoma viral es una única cadena ARN de polaridad positiva, codifica 4 proteínas no estructurales (nsP1-P4) y 3 proteínas estructurales (C, E1 y E2) (3). (Fig. 1)

La replicación viral se inicia con la unión de la envoltura viral a los receptores de las células del huésped, a lo que sigue un proceso de endocitosis mediado por clatrin,

fusión de membranas, mediada por pH bajo, y liberación de la nucleocápside en el citoplasma (3). Las proteínas estructurales E1 y E2, son las responsables de este proceso de fusión.

Cada proteína no estructural tiene un papel diferente en la replicación viral. Siendo nsP1 el responsable de la síntesis de la cadena negativa del ARN genómico. En cambio, nsP2 tiene función de ARN helicasa y ARN fosfatasa, también participa en la actividad proteínica y en la extinción de los procesos de transcripción de la célula huésped. La principal función de nsP3 es la de cofactor del ARN viral dependiente de ARN-polimerasa (nsP4). Así pues, estas proteínas constituyen el complejo de replicación (7).

Además de su papel en el complejo de replicación, las proteínas no estructurales están involucradas en obstaculizar la respuesta inmune innata (19).

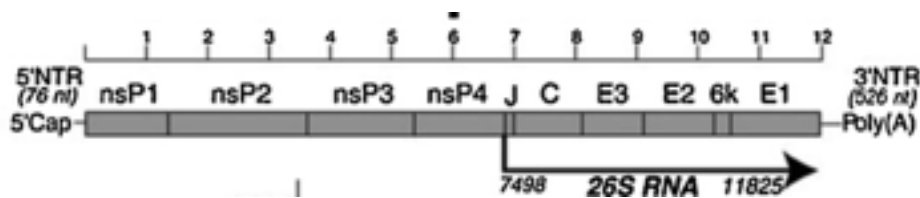


Figura 1: estructura genética del CHIKV.

Filogenética

Se distinguen tres linajes de CHIKV de diferentes estructuras antigénicas y genotípicas. El genotipo WA (West African) de los aislamientos de Senegal y Nigeria; la variedad del Centro y el Este de África, ECSA (East/Central/South African) y una tercera que únicamente incluye las variedades asiáticas, A (Asian) (10).

La divergencia de cada linaje refleja, hasta cierto punto, la transmisión global de la enfermedad y los brotes ocasionales (3).

Así pues, sabemos que el genotipo ECSA es responsable de las epidemias en las islas del Océano Índico, dicho genotipo hizo su primera aparición en la costa de Kenya (Isla Lamu y Mombasa) entre diciembre y mayo del 2004. El brote de Isla Lamu se extendió al Océano Índico, mientras que la de Mombasa lo hizo hacia el subcontinente Índico.

En la segunda fase de la epidemia de CHIKV en Isla La Reunión se identificaron cambios genéticos, mediante técnicas de secuenciación de bases, que no estaban presentes en los brotes de CHIKV que habían tenido lugar en la costa de Kenya. Dicha mutación consiste en un intercambio de alanina por valina en el aminoácido 226 de la glicoproteína de envoltura E1 (E1-A226V), y está relacionada con una mayor capacidad infecciosa cuando el virus es transmitido por *A. albopictus*.

Aedes albopictus era el principal vector en La Reunión, al contrario de lo que sucede en Comoro y la costa de Kenya, donde lo era *Aedes aegypti*. Más tarde se demostró que la mutación E1-A226V aumenta el potencial infeccioso de *Aedes albopictus*. En concordancia con esto, en varios estados indios se observó la ausencia de la mutación en brotes transmitidos por *A. aegypti*, mientras que en el brote del 2007 en el estado indio de Kerala se aisló la mutación, y además resultó que el principal vector fue *A. albopictus*. También se ha observado la mutación en los brotes de Camerún (2006) y Gabón (2007), en los que igualmente *A. albopictus* jugó un papel importante como vector en estos brotes y en otros tantos en zonas del océano Índico y Europa. Así pues, la adaptación de CHIKV a *A. albopictus*, posiblemente gracias a la mutación E1-A226V, contribuye de manera dramática a la diseminación del virus en regiones en las que predomina este vector. La selección de la variante E1-226V ocurre en el estómago de *A. albopictus* durante la infección inicial, ello implica mayor diseminación y transmisión viral del linaje ECSA por este mosquito (4).

Los análisis de secuenciación de bases revelan que los progresivos brotes que han tenido lugar en la región del Caribe derivan del genotipo Asiático (4, 14). Hasta la fecha, parece que estos brotes han sido transmitidos especialmente por *A. aegypti*, los estudios revelan que la variedad asiática tiene una capacidad limitada para adaptarse a mosquitos *A. albopictus*, lo cual podría ser un inconveniente para la diseminación del genotipo asiático hacia regiones templadas, en las que suele predominar *A. albopictus* (14).

Distribución geográfica histórica y reaparición del CHIKV

Posiblemente, entre los siglos 16 y 19 hubo brotes de CHIKV en Indonesia, África, el Caribe y la India. Sin embargo, el primer brote confirmado ocurrió en el este de África en 1952, a este le siguieron otros brotes en Asia (1958) e India (1963). Entre 1960 y el 2000 se reportaron casos esporádicos en África y brotes localizados en el Sur de Asia (20).

La actual reaparición de la enfermedad tuvo lugar en África en el 2004. Fue ocasionado por el genotipo ECSA. La enfermedad se extendió por el océano Índico y subcontinente Indio entre los años 2005 y 2007, infectando millones de personas. La mutación E1-226V, que permite una transmisión más eficiente del CHIKV por parte de *A. albopictus*, parece haber surgido independientemente en La Reunión, India y Camerún/Gabón; un ejemplo de selección natural convergente en diferentes localizaciones (20). Esta variante fue la aislada en la primera aparición europea de CHIKV, que tuvo lugar en Italia (2007) (19).

Desde el 2008, la variedad ECSA ha sido importada al sudeste asiático: Malasia, Singapur, Tailandia, China, Camboya y Bután. Además, la mutación E1-226V se aisló

preferiblemente en zonas rurales donde *A. albopictus* es más abundante que *A. aegypti* y presumiblemente es el principal vector. En el 2010 se notificaron casos autóctonos de CHIKV en sudeste de Francia, con *A. albopictus* de nuevo como vector (4).

Antes de diciembre del 2013, no se había documentado transmisión de CHIKV en las Américas, a pesar de las aparentes condiciones favorables. En octubre del mismo año, se confirmaron 2 casos autóctonos de CHIKV en el territorio francés de la isla San Martín, en el mar Caribe. Sorprendentemente la variedad aislada pertenece al genotipo asiático. El único vector implicado en San Martín fue *A. aegypti*, y no *A. albopictus*. Rápidamente se inició una epidemia en la isla, que se extendió al Caribe, Centro y Suramérica, donde la población es inmunológicamente virgen al CHIKV (4).

Las poblaciones de *A. aegypti* y *A. albopictus* en América son susceptibles tanto para el genotipo ECSA como para el asiático, con mayor vulnerabilidad en *A. aegypti* para el genotipo asiático. En noviembre del 2014 se documentaron casos de CHIKV en USA(4).

En Europa, los primeros casos de CHIKV de transmisión autóctona tuvieron lugar en Italia (2007). El caso índice resultó ser un hombre que volvía de un viaje por India. El brote tuvo 337 casos y duró casi 3 meses, en él se aisló la mutación E1-226V (3, 18).

En el 2010 se notificaron otros casos de CHIKV en Francia, el caso índice era una joven que había regresado recientemente de India. En este caso solo fueron 3 personas las afectadas, y a diferencia del brote en Italia no se aisló la mutación E1-226V (18). (Fig 2)

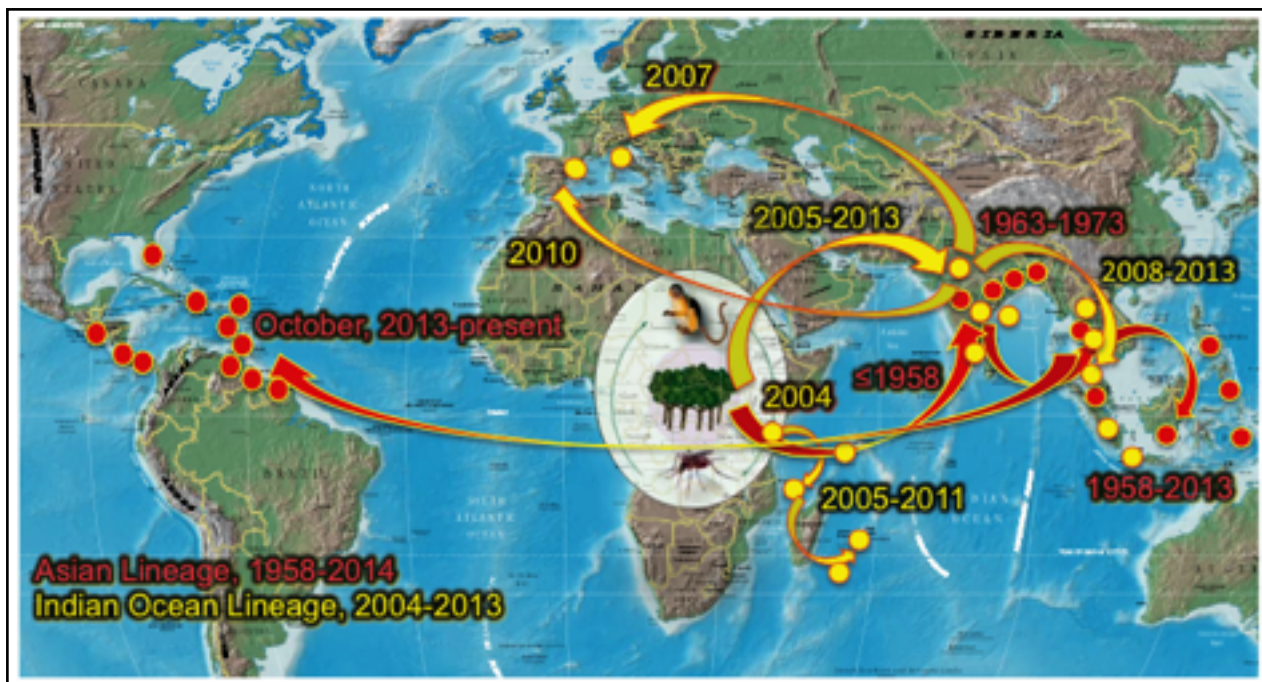


Figura 2: Distribución geográfica y expansión del CHIKV.

Vector y reservorio

Hay dos ciclos documentados en la transmisión del CHIKV: uno selvático enzoótico y otro ciclo urbano endémico/epidémico. El ciclo selvático en África posiblemente involucra distintas especies de mosquitos *Aedes* como vectores: *A. furcifer*, *A. vittatus*, *A. fulgens*, *A. luteocephalus*, *A. dalzieli*, *A. vigalix*, *A. camtorhynchites*. Entre ellos destacan como vectores selváticos: *A. furcifer*, *A. africanus*, *A. luteocephalus* y *A. neoafricanus* (19). (Fig. 3)

Los primates no humanos actúan como reservorio y huéspedes de amplificación. En África, el vector del ciclo selvático puede diseminar el CHIKV a las poblaciones humanas que viven cerca, de manera que el vector de transmisión enzoótico puede estar involucrado en el contagio interhumano durante los pequeños brotes (3, 4, 19).

El ciclo de transmisión humana recae solamente sobre *A. aegypti* y *A. albopictus*. Principalmente son vectores antropofílicos y tienen la capacidad de iniciar la transmisión humano-mosquito-humano, y utilizar los humanos como huéspedes de amplificación.

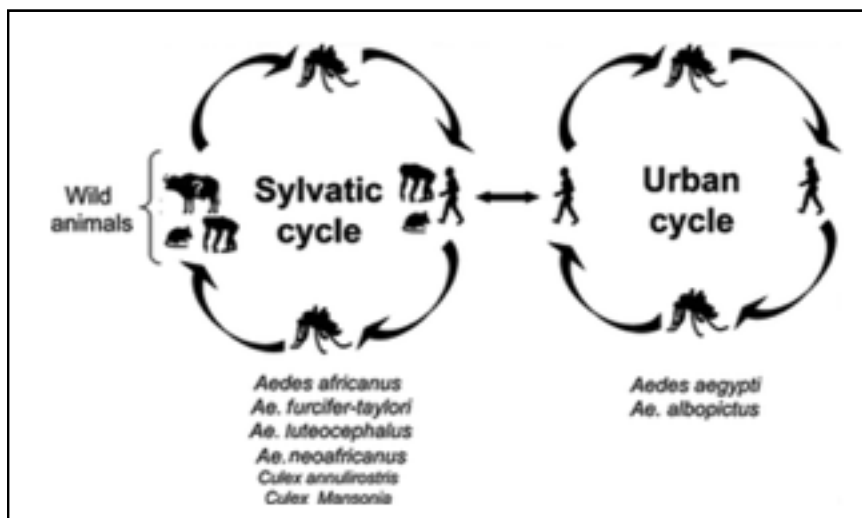


Figura 3: ciclo selvático y ciclo urbano con sus respectivos vectores.

El comportamiento y la ecología de *A. aegypti*, en particular, son ideales para la transmisión epidémica ya que la hembra adulta de esta especie prefiere alimentarse de humanos, suele hacer varias tomas de sangre en un mismo ciclo gonotrófico, hace oviposición en contenedores artificiales y habitualmente reside en los hogares humanos (3).

A. albopictus es zoofílico y antropofílico, además de agresivo y silencioso, permanece activo todo el día y tiene una esperanza de vida mayor a la de otros mosquitos (hasta 8 semanas). En las últimas décadas se ha expandido a varias zonas que anteriormente

estaban libres del género *Aedes*. Parece ser que la diseminación de *A. albopictus* está relacionada con la importación de madera y neumáticos desde Asia que podrían contener huevos del mosquito en estado vegetativo (4).

El cambio climático también ha desempeñado un papel importante. El aumento de la temperatura permite que el vector sobreviva en altitudes y latitudes más altas, aumentando la tasa de crecimiento de la población del vector y alterando su estacionalidad. Aumentan también las precipitaciones, lo cual influye positivamente en el ambiente larvario y el tamaño de la población; además, la humedad favorece la supervivencia del vector (4).

Se ha vinculado a la diseminación del mosquito el uso de recipientes de plástico, hacen de receptáculos de agua que al estar expuestos a la luz del sol crean un ambiente de temperatura y humedad ideal para incubar los huevos (4).

Los humanos son el principal reservorio durante los periodos epidémicos. En África algunos animales como monos, roedores, búfalos y aves constituyen el reservorio durante los periodos interepidémicos, manteniendo la circulación viral en ausencia de infección humana. Los animales infectados desarrollan la viremia pero no tienen manifestaciones físicas (4, 19). En Asia, donde parece ser que los humanos son el único huésped, no se ha identificado reservorio animal.

La capacidad del vector para transmitir el virus es un proceso complejo y depende de múltiples factores (temperatura, humedad, disponibilidad de huéspedes humanos...). En el caso de CHIKV, lo más habitual es la transmisión horizontal a través de la saliva que el mosquito inyecta en la picadura al alimentarse de sangre (fig 4).

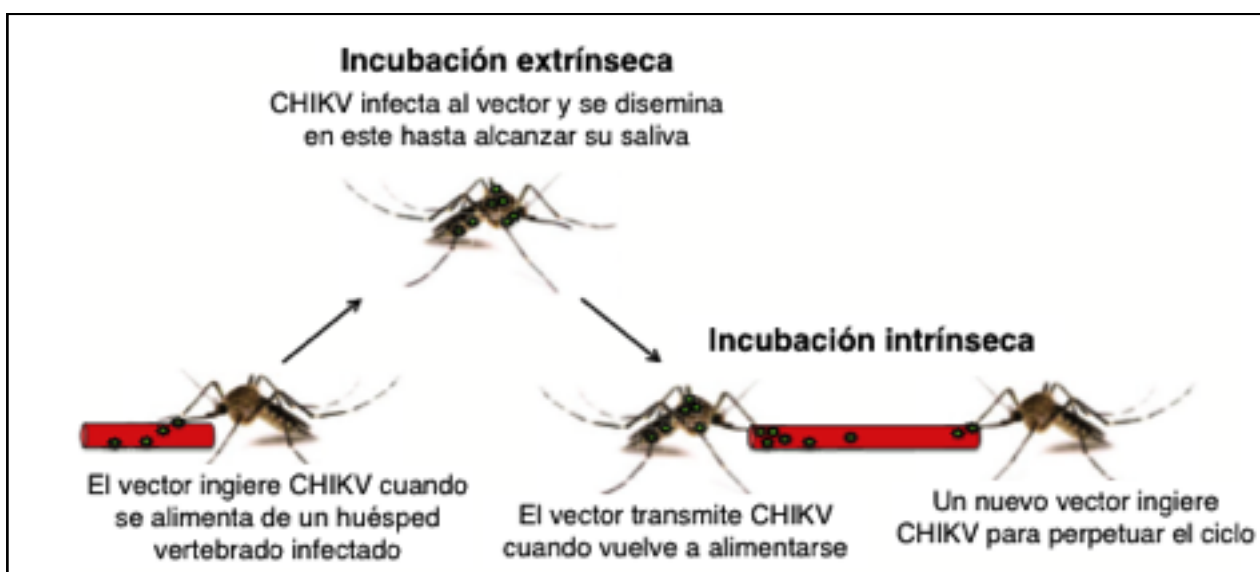


Figura 4: infección de CHIKV por parte del vector.

La transmisión vertical en los vectores *A. aegypti* y *A. albopictus* a bajos niveles posiblemente sea responsable del mantenimiento del virus entre epidemias en Asia, donde no se conoce reservorio animal (13). De suceder así, el virus estaría presente en los mosquitos macho, como sucede con otros virus (*Bunyavirus*, *Alphavirus*, y *Rhabdovirus*) en los que si se ha documentado la transmisión venérea durante el apareamiento del vector.

Presentación Clínica

Tras la picadura del vector portador del CHIKV hay un periodo de incubación de 2-4 días, incluso llegando a ser de 12 días (3, 19). El inicio de los síntomas es abrupto, consiste en fiebre alta (>38°C), dolor de espalda, mialgia y artralgia. La artralgia suele ser intensa, afectando principalmente las extremidades (tobillos, muñecas, falanges...) pero también puede afectar grandes articulaciones (3, 10). De manera atípica puede suceder que la artralgia preceda a la fiebre en el debut de la enfermedad (11).

En caso de afectación dermatológica esta consiste en rash maculopapular preferentemente en tórax. Los niños pueden presentar rash bulloso con descamación importante, petequias localizadas y gingivorragia (3). Otras manifestaciones dérmicas menos frecuentes son intertrigo, hipermelanosis, xerosis, pápulas de excoriación y urticaria (12).

Los estudios radiológicos habitualmente no revelan hallazgos y los marcadores de inflamación (Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) están en rangos de normalidad o moderadamente elevados (3).

Además de fotofobia y dolor retroorbitario en la fase aguda, la uveítis anterior es la manifestación ocular más frecuentemente asociada a CHIKV, aunque no siempre se afecta el ojo. Se ha observado asociación entre uveítis bilateral y aumento de la presión intraocular, que normalmente responde bien a la medicación antiglaucoma.

La afección del segmento posterior puede consistir en retinitis, coroiditis, neurorretinitis y neuritis óptica. La retinitis por CHIKV puede mimetizar retinitis herpética, la clínica acompañante es de gran utilidad para discernir entre las dos entidades (12).

Todas las manifestaciones oculares evolucionan hacia la mejoría completa y recuperación de la visión en 6-8 semanas, siendo necesaria la administración de esteroides en los casos más graves (3, 12).

Conforme pasa el tiempo el patrón de artralgia/artritis tiende a ser errático y puede reaparecer después de un periodo de recuperación. Se ha visto que el riesgo de desarrollar poliartritis inflamatoria es mayor si la fase aguda ha durado más de 3 semanas (12). Habitualmente el dolor articular es intenso e incapacitante, y puede

persistir durante meses, hecho que caracteriza esta enfermedad y al que debe su nombre. En la mayoría de los casos el paciente se recupera por completo tras varias semanas, pero hasta un 12% de los pacientes sigue teniendo síntomas articulares por más tiempo (hasta 18 meses) (11).

Se han identificado 3 tipos de manifestaciones articulares crónicas relacionadas con CHIKV: poliartritis de dedos de los pies y las manos con dolor matutino y rigidez; tenosinovitis de muñeca aguda/subaguda y exacerbación del dolor mecánico en articulaciones y huesos previamente dañados. Se ha relacionado a CHIKV con el desarrollo de artritis reumatoide (11), pero en contraste con lo que sucede en la artritis reumatoide, los niveles del factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido citrulinado no están elevados (17). Actualmente se desconoce la inmuno-fisiopatología de cómo CHIKV afecta las articulaciones de esta manera, se piensa que al igual que otros *Alphavirus*, CHIKV tiene la habilidad de persistir en tejidos en los que la respuesta inmune innata es menos efectiva (11).

En el primer brote de CHIKV en India (1973) se reportaron complicaciones neurológicas como meningoencefalitis (3 y 12). En otros brotes también se han declarado casos de síndrome de Guillain-Barré asociado a infección de CHIKV (17). Aún no se conoce con certeza el mecanismo por el que se produce. Otras manifestaciones neurológicas notificadas han sido neuropatía, crisis comicial, función mental alterada, parálisis flácida aguda, líquido cefalorraquídeo alterado, y déficit neurológico focal (12).

Otras complicaciones poco habituales son hemorragia leve (epistaxis, gingivorragia, sangrado subconjuntival), miocarditis y hepatitis.

En general, no se considera que la enfermedad causada por CHIKV sea un peligro vital, depende más bien de la comorbilidad del paciente y los medios de asistencia sanitaria disponibles (1, 17). Sin embargo, se han declarado casos extremadamente raros de franca gravedad como fallo hepático, fallo respiratorio, fallo renal, encefalopatía, alteraciones hemodinámicas, muerte por colapso circulatorio y encefalitis postinfecciosa (12).

La transmisión vertical madre-hijo es frecuente cuando la madre presenta viremia elevada, sucede hasta en un 50% de los casos y conduce a infección neonatal severa. Estos niños suelen presentar un compromiso vital grave, al igual que sucede con individuos adultos con comorbilidades importantes (2).

Diferencias clínicas entre CHIKV y Dengue.

Tanto CHIKV como el virus del Dengue pertenecen a los arbovirus, se transmiten por la picadura de mosquitos *Aedes* infectados. La incidencia de Dengue ha crecido

dramáticamente en todo el mundo, dos quintos de la población mundial está en riesgo de infección. Actualmente es endémica en más de 100 países en África, América, Este del Mediterráneo, Sudeste Asiático y Pacífico Oeste (13).

A nivel clínico es fácil confundir ambas entidades. Después de un periodo de incubación variables, las dos enfermedades debutan de manera brusca con fiebre, artralgia, mialgia, dolor de cabeza y rash. A esto se suma la coexistencia con otras enfermedades con similares manifestaciones y distribución geográfica, como malaria, fiebre tifoidea, influenza...

En la clínica producida por CHIKV la artralgia incapacitante es un rasgo particular, mientras que en Dengue puede haber manifestaciones hemorrágicas tras la fase febril. El sangrado no es específico de ninguna de las dos entidades, simplemente las cataloga como "fiebre hemorrágica".

Se ha observado una mayor asociación de leucopenia y linfopenia a Dengue que a CHIKV, sin llegar a ser un rasgo exclusivo (12, 13). (tabla 1)

Parece ser que en caso de coinfección por los dos virus no hay efecto aditivo de los síntomas, ni alteraciones biológicas (13).

Ante la dificultad del diagnóstico clínico, la clave reside en el diagnóstico de laboratorio (19).

Manifestaciones clínicas	CHIKV	Dengue
Fiebre >39°	+++	++
Artralgia	+++	+/-
Artritis	+	—
Dolor de cabeza	++	++
Rash	++	+
Mialgia	+	++
Hemorragia	+/-	++
Shock	—	+
Parámetros de laboratorio		
Linfopenia	+++	++
Neutropenia	+	+++
Trombocitopenia	+	+++
Hemoconcentración.	—	+++

Tabla 1: Comparación de datos clínicos y de laboratorio entre CHIKV y Dengue.

Diseminación viral y órganos diana

Después de la inoculación intradérmica por mosquitos infectados, CHIKV entra directamente en los capilares subcutáneos donde su replicación empieza casi de forma inmediata. Algunos de los virus infectan células susceptibles de la piel, como macrófagos, fibroblastos o células endoteliales. Esta replicación local parece ser escasa y limitada en el tiempo, los virus producidos localmente son transportados a los órganos linfoides secundarios cercanos al lugar de inoculación. Una vez en los órganos linfoides secundarios se producen nuevos virus que pueden infectar células susceptibles locales. La diseminación viral desde los ganglios linfáticos hacia el torrente sanguíneo es rápida, tiene lugar por el drenaje linfático a sangre a través del conducto torácico (3).

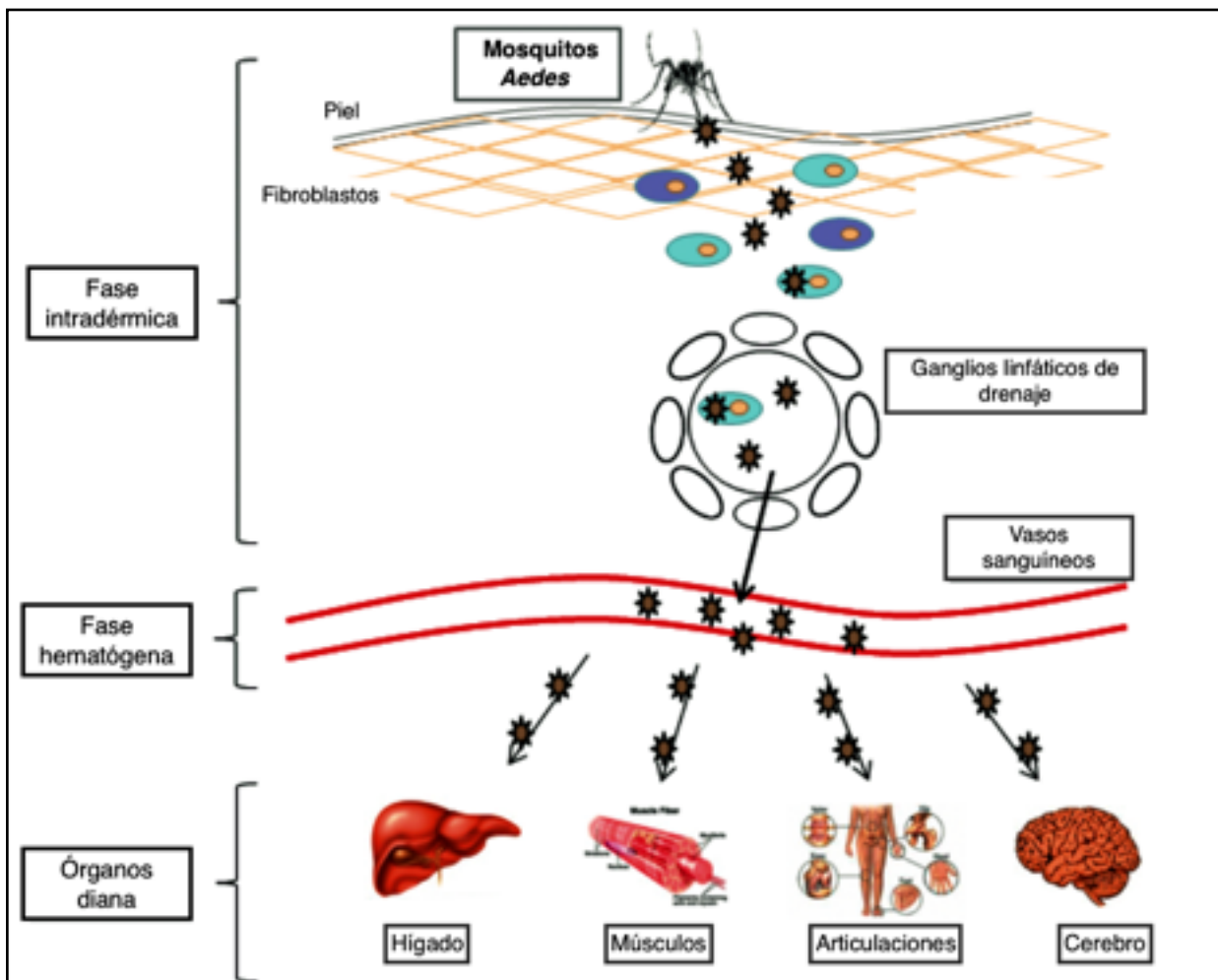


Figura 5: representación esquemática de la diseminación de CHIKV a los distintos órganos.

Durante la fase aguda de la infección se pueden detectar antígenos de CHIKV en monocitos sanguíneos, sin embargo, parece ser que los monocitos solo son diana del CHIKV cuando la viremia es alta (19). Además, los monocitos de por sí no son

productores substanciales de nuevos virus aunque hayan sido infectados, pero posiblemente son responsables de la diseminación sistémica del virus (19).

Desde la sangre llegan nuevos virus a las distintas partes del cuerpo, como hígado, músculos, articulaciones y cerebro (3, 19) (figura 5). Los músculos y las articulaciones son los principales sitios de infección secundaria, donde se infectan células endoteliales, fibroblastos y células satélite (19).

En el hígado y el cerebro también se pueden infectar las células endoteliales, pudiendo presentar el paciente hepatitis y/o encefalopatía. También se infectan células estromales del bazo y los ganglios linfáticos, que junto a las articulaciones constituyen lugares de persistencia viral (19). La replicación viral en músculos y articulaciones se asocia a dolor fuerte en forma de artralgia y mialgia (3).

En la primera semana desde la infección los niveles de viremia pueden llegar a ser muy altos (carga viral de 33.3×10^9 copias/mL), pero se desconoce si los virus detectados en sangre provienen de células mononucleares infectadas o si son liberados desde otros lugares de replicación (3).

Mecanismos de patogenia

En líneas generales se podría resumir:

La infección de CHIKV inicia la activación de la respuesta inmune innata liderada por la producción de interferón tipo I (INF-I) que interactúa con su receptor (IFN-I-R), presente en la mayoría de las células, incluidas las células Natural Killer (NK). Las células NK son la pieza fundamental de la respuesta inmune innata, capaces de destruir células infectadas a través de mecanismos citotóxicos dependientes del sistema HLA tipo I. Las NK también participan en el reclutamiento de linfocitos T a través de la producción de citoquinas Th1 (2).

Los linfocitos T son importantes células defensoras durante la infección viral. Tanto los linfocitos CD4+ como los CD8+ son capaces de eliminar células infectadas. Las células NK ayudan a producir una respuesta más sostenida de linfocitos CD4/CD8 contra las proteínas virales (17).

Después del aclaramiento viral empieza a haber indicios de la respuesta inmune adaptativa. Los anticuerpos específicos anti-CHIKV contribuyen al control del virus mediante neutralización y toxicidad celular mediada por anticuerpos. Los linfocitos T y los macrófagos infectados posiblemente contribuyan a la persistencia del virus y al desarrollo de inflamación crónica en tejido sinovial (2).

Respuesta inmune innata

La respuesta inmune innata constituye la primera barrera contra las infecciones virales, es capaz de inhibir la replicación viral a través de distintos mecanismos, tanto citolíticos como no citolíticos. El sistema Interferon (INF) juega un papel importante a la hora de limitar la diseminación viral en estados iniciales de la infección (4, 17), sobretodo INF- α e INF- β , que *in vitro* son capaces de inhibir el crecimiento de los *Alphavirus* (4). La producción de citoquinas y quimioquinas se desencadena por la interacción del CHIKV con los monocitos y otros leucocitos sanguíneos.

La fiebre que experimentan los pacientes infectados por CHIKV se asocia a la síntesis de estas citoquinas, como IL-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); son sustancias pirógenas cuyos niveles vuelven a la normalidad una vez desaparece la viremia (17).

Hay cierta relación entre la severidad de la enfermedad y los niveles de IL-1 β , IL-6 y RANTES (*regulated on activation normal T expressed and secreted cytokine*, en Inglés) (17). Estas citoquinas están involucradas en el reclutamiento de leucocitos hacia el lugar de la infección y en el despliegue de defensas antivirales eficientes, además de una elevada respuesta inflamatoria (19), lo cual puede ayudar a identificar a los pacientes con peor pronóstico (17).

También se ha apreciado relación entre las artralgias y las citoquinas antes mencionadas (IL-1 β , IL-6 y TNF- α), de manera que se genera dolor articular severo, acompañado de inflamación y destrucción tisular intensa. También se ha demostrado que los fibroblastos infectados por CHIKV tienen una mayor expresión de prostaglandinas, lo que podría contribuir a la activación de mecanismos de nocicepción. Así pues, es plausible que la propia infección por CHIKV induzca la perpetuación del estado proinflamatorio que da lugar a las manifestaciones articulares crónicas (17).

La recuperación clínica se debe a una respuesta inmune vigorosa que posiblemente protege al huésped de la reinfección viral. Sin embargo, en algunos casos, los síntomas crónicos pueden persistir incluso después del aclaramiento sanguíneo del virus, hecho que se debe a la posibilidad de que las articulaciones permanezcan como reservorio viral activo (2, 4).

Los mecanismos reguladores de la respuesta inflamatoria son importantes para prevenir la cronicidad de la enfermedad semanas e incluso meses después de que el virus desaparece del torrente sanguíneo. La ausencia de estos mecanismos conduce hacia la artralgia crónica. De hecho, en algunos pacientes con dolor articular crónico que habían sido infectados por CHIKV se detectaron niveles elevados de marcadores inflamatorios (INF- α , IL-6, proteína quimiotáctica de monocitos-1/CCL-2, IL-8 y metaloproteínasa-2)

en líquido sinovial. No se observaron estos hallazgos en los pacientes que no tuvieron artralgia crónica (2, 4, 17).

Se ha demostrado que los osteoblastos y los macrófagos de las articulaciones podrían participar en la persistencia de la enfermedad gracias a un mecanismo IL-6/RankL (*Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*, en inglés) viciado. En condiciones fisiológicas, los osteoblastos forman hueso y expresan RankL (función activadora de los osteoclastos) y osteoprotegerina (impide la interacción RankL con su receptor en los osteoclastos). La expresión de RankL por los osteoblastos se estimula por IL-6 e IL-1 β y otras citoquinas proinflamatorias, esto conduce al aumento del ratio RankL/osteoprotegerina, lo que favorece la formación de osteoclastos a partir de precursores, aumentando la resorción y la patología ósea (1, 17, 19).

Todo esto sugiere que la cronicidad de la enfermedad se deba al desajuste de los mecanismos de regulación de la inflamación durante la fase aguda y de convalecencia. Esta falta de regulación resulta en un proceso inflamatorio deletéreo que puede persistir más de un año después de los primeros síntomas (4).

Respuesta inmune adaptativa

La fase febril de la infección conduce hacia la respuesta inmune adaptativa, esta respuesta contribuiría de forma importante a la protección completa contra la reinfección. Las inmunoglobulinas M y G anti-CHIKV son detectables en el suero de los pacientes infectados ya desde la fase aguda de la infección (17). Generalmente, se detecta IgM desde el día 2-3 desde el inicio de los síntomas, y es capaz de persistir desde varias semanas hasta un año desde que se inicia su producción. Las IgG anti-CHIKV aparecen entre 10 y 13 días desde la infección y persisten títulos altos incluso durante años.

Los anticuerpos anti-CHIKV tienen capacidad protectora precoz, controlando la diseminación del virus mediante neutralización y la activación del sistema del complemento (2). Constituyen una potencial estrategia profiláctica contra CHIKV si se utilizan en inmunización pasiva en determinados pacientes como embarazadas y neonatos, pacientes con afectación neurológica severa, niños pequeños o adultos con comorbilidades importantes.

Este mecanismo está siendo ampliamente estudiado para el desarrollo de vacunas contra CHIKV, entre ellas destaca la inmunización con glicoproteínas de superficie del CHIKV (*Virus Like Particles: VLP*) (17).

Diagnóstico

La base del diagnóstico de infección por CHIKV es clínica, epidemiológica y de laboratorio. El inicio agudo de fiebre, artralgia y/o artritis no explicado por otro motivo médico podría ser considerado un posible caso de CHIKV (tabla 2). El caso se convierte en probable si el paciente ha vivido o visitado una zona epidémica con un lapso de tiempo concordante con el periodo de incubación de la enfermedad. Sin embargo, la confirmación por métodos de laboratorio es crucial, ya que los síntomas podrían ser indistinguibles de otras enfermedades infecciosas con clínica similar, como Dengue, infecciones por otros *Alphavirus* y malaria (2, 3, 18).

Criterio clínico: debut brusco de fiebre $>38^{\circ}$ y artralgia / artritis severa no explicado por otra condición médica

Criterio de epidemiológico: residir o haber visitado zonas epidémicas en los 15 días previos al inicio de los síntomas

Criterio de laboratorio: por lo menos uno de los siguientes en la fase aguda.

- Aislamiento en cultivos celulares.
- Presencia de ARN viral por RT-PCR
- Presencia de IgM específica en muestra de suero simple recogida durante la fase aguda o convaleciente
- Incremento de 4 veces de los valores de IgG específica en muestras de suero recogidas por lo menos 3 semanas después del inicio de los síntomas.

Tomando estas bases los casos se clasifican como:

- Caso posible: paciente con criterio clínico
- Caso probable: paciente con criterio clínico y criterio epidemiológico
- Caso confirmado: paciente con criterio de laboratorio independientemente de la presentación clínica.

Tabla 2. Definición de caso por CHIKV (OMS) (6).

La detección de ácidos nucleicos virales en muestras de suero es útil durante la fase inicial virémica, al inicio de los síntomas y durante los siguientes 5-10 días, cuando los niveles de ARN de CHIKV alcanzan sus niveles más altos. Sin embargo, el diagnóstico se basa sobretodo en la detección de la respuesta inmune mediante métodos serológicos (3) (tabla 3 y figura 6).

Aislamiento del virus	≤ 3 días
Técnicas de PCR	≤ 8 días
Anti-CHIKV IgM	≤ 4 días

Tabla 3 relación entre el tipo de técnica y días transcurridos desde el inicio de la enfermedad

Diagnóstico de laboratorio

El Gold Standard para el diagnóstico es el aislamiento del virus y los test de amplificación de ácidos nucleicos, aunque no siempre son métodos accesibles en la mayoría de los países endémicos. Ambos métodos son de gran utilidad los primeros 7 días de síntomas agudos, cuando la viremia es notable pero aún no se ha producido una respuesta serológica (19).

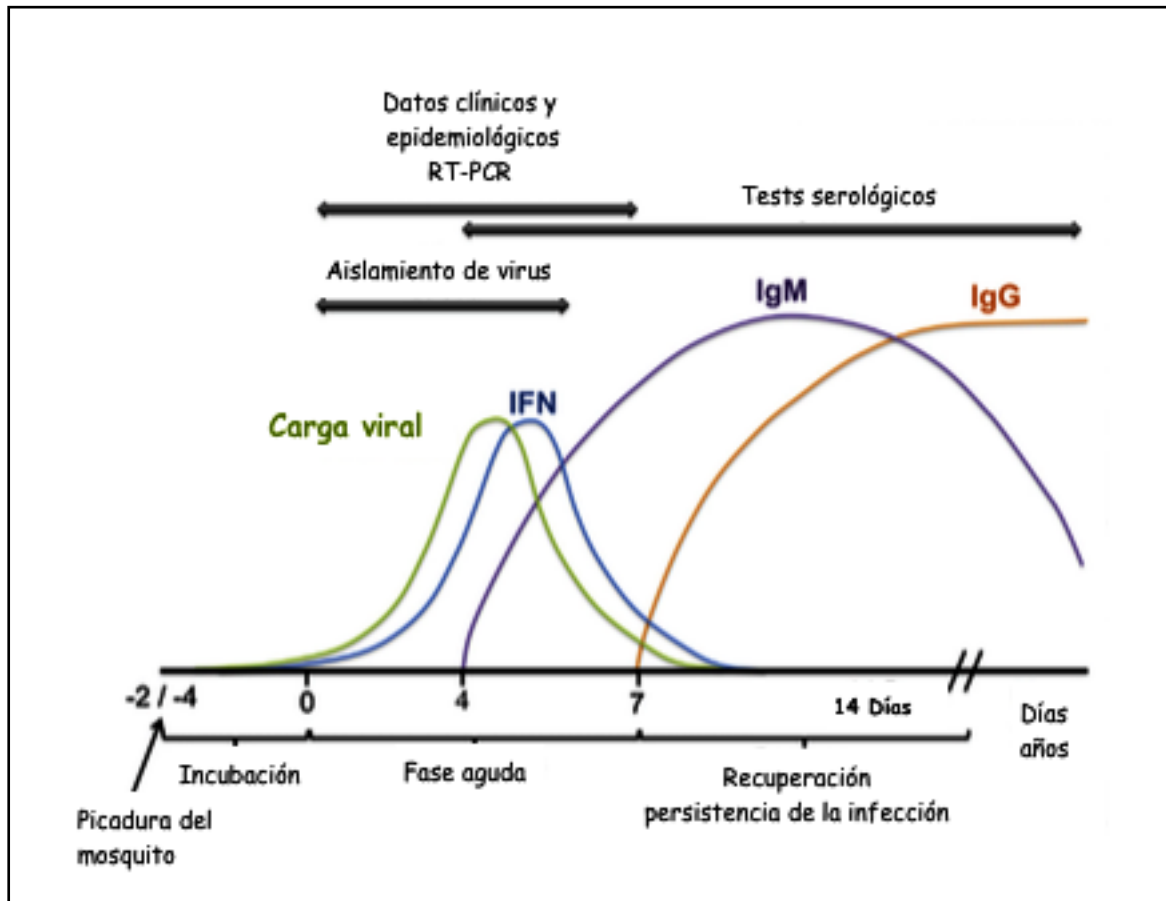


Figura 6: Evolución temporal de la infección por CHIKV, relación clínica y diagnóstico.

-Técnicas de aislamientos y cultivos celulares: los aislamientos se pueden realizar rápidamente mediante inoculación intracerebral en ratones. Los cultivos celulares *in vitro* utilizando líneas celulares de mosquitos (C6/36) y otras líneas celulares de mamíferos como BHK-21, células HeLa y células Vero tiene una sensibilidad comparable a los métodos *in vivo* (3, 8). Los efectos citopáticos deben confirmarse con antisuero específico para CHIKV y se requieren por lo menos dos semanas para obtener resultados. Este tipo de aislamiento solo se puede llevar a cabo en laboratorios con nivel de Bioseguridad 3 (6). Estas técnicas son útiles en cuanto a estudios de epidemiología y patogénesis, así como para una detallada caracterización molecular (3).

-Técnicas moleculares:

El pico de viremia se presenta entre los días 1 y 3 desde el inicio de los síntomas y se puede detectar ARN de los virus no viables en presencia de anticuerpos hasta el día 12. Es posible detectar específicamente CHIKV con técnicas de PCR (reacción en cadena de polimerasa). Tanto la PCR convencional, como la PCR en tiempo real (real-time PCR, RT-PCR) permiten amplificar el gen que codifica la proteína de envoltura E-2 (5). Además, RT-PCR tiene mayor sensibilidad que PCR convencional y permite cuantificar la carga viral. La carga viral es un dato relevante en el pronóstico del paciente, sin embargo aún no se conoce la relación que podría tener con el desarrollo de artralgia persistente (19). También se han desarrollado técnicas de este tipo encaminadas a la amplificación de los genes sP1 y E-1 (6).

Recientemente se ha desarrollado una variante de RT-PCR, TaqMan RT-PCR, que hace posible la cuantificación de productos de PCR mediante un sistema de sondas marcadas con fluorocromos. Esta técnica permite un diagnóstico rápido y puede medir la carga viral en muestras clínicas y en el sobrenadante de cultivos celulares (6).

La amplificación isotérmica de ácidos nucleicos (LAMP, en Inglés *Loop-mediated isothermal amplification*) es una opción factible en medios de recursos limitados, ya que puede realizarse en una simple probeta en baño de agua a temperatura constante, además tiene mayor sensibilidad que la PCR convencional (19).

- Técnicas serológicas:

Aproximadamente después de 10 días del inicio de los síntomas el diagnóstico se fundamenta en métodos serológicos. Las principales técnicas son ELISA (en Inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFA), inmunocromatografía (ICT) inhibición de hemaglutinización (HI) y de microneutralización (MNT) (3).

Para la realización de la mayoría de estos tests se requiere suero de la fase aguda, inmediato al inicio de los síntomas, y suero de la fase de convalecencia, 10-14 días después (6). Tomar las dos muestras es importante cuando se utilizan técnicas que no distinguen entre anticuerpos IgG e IgM; también es muy importante para confirmar los resultados de otras pruebas, sobretodo teniendo en cuenta la posibilidad de persistencia de IgM de hasta 1 año (3).

IFA y ELISA son técnicas rápidas y sensibles para detectar anticuerpos específicos contra CHIKV, pueden distinguir entre IgG e IgM. IgM es detectable a los 2-3 días del inicio de los síntomas y persiste durante varias semanas, llegando a 3 meses e incluso 1 año. IgG anti-CHIKV aparece en los primeros 10-12 días y persiste durante años (3).

Se dispone también de tests serológicos comerciales basados en ELISA e inmunocromatografía. Los resultados obtenidos de la comparación de los tests sugiere

que la sensibilidad de estos para la respuesta temprana de anticuerpos antes del 5º día depende de la cepa de virus utilizada en el ensayo (3, 19). La sensibilidad y especificidad de estos test está vagamente establecida, siendo muy bajas en los primeros días de infección, sus valores posteriores son clínicamente poco útiles puesto que solo aportan datos retrospectivos (6). Además, se ha de tener en cuenta la posibilidad de reactividad cruzada con otros *Alphavirus* transmitidos por artrópodos (3, 6). En este sentido, el diagnóstico basado exclusivamente en métodos serológicos sólo es útil en viajeros que regresan de zonas endémicas para CHIKV, mientras en otros casos es necesario un diagnóstico diferencial con las infecciones virales más comunes que presumiblemente coexisten en la misma región (3).

Los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinización aparecen después del cese de la viremia, en el los días 5-7 de la enfermedad.

Muchos de los laboratorios en los países desarrollados son capaces de diagnosticar CHIKV rápidamente utilizando métodos moleculares. Los países con recursos limitados, donde reside la mayoría de la población en riesgo, siguen teniendo medios diagnósticos limitados (6).

Aunque no se dispone de un tratamiento específico, el diagnóstico de certeza comporta ventajas como evitar la administración empírica de antibióticos y el desarrollo de resistencias, también permite poner precozmente en marcha mecanismos de control de vectores para evitar mayor diseminación y el diagnóstico diferencial con enfermedades de similar clínica y distribución geográfica.

La prueba ideal para detectar la infección de CHIKV, según criterios de la Organización Mundial de la Salud, tendría que ser asequible, sensible, específica, fácil de utilizar, rápida, resistente a los diferentes climas, independiente de electricidad o máquinas especiales y estar disponible para las poblaciones que lo necesitan. A este respecto, las técnicas moleculares presentan grandes desafíos, aunque RT-LAMP-PCR se posiciona como prueba prometedora por la simplicidad de la técnica (6).

Tratamiento

Debido a la ausencia de vacunas autorizadas y de antivirales efectivos frente a CHIKV, la mayoría de los regímenes de tratamiento están enfocados al alivio sintomático y las manifestaciones clínicas como antiinflamatorios, aporte de líquidos, antitéticos y analgésicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son el principal arma terapéutica en las artropatías virales, aunque a veces solo confieren alivio parcial. Las complicaciones gastrointestinales de este grupo farmacológico es una de sus desventajas; en pacientes

con riesgo de estas complicaciones se pueden utilizar inhibidores selectivos de la COX-II (rofecoxib, celecoxib y parecoxib), que tienen similar eficacia a los AINEs convencionales y riesgo reducido de complicaciones gastrointestinales. El uso de AINEs convencionales junto con gastroprotectores puede estar justificado como primera línea terapéutica para pacientes con dolor crónico (3, 16).

Los analgésicos no acetilados (paracetamol, acetaminofeno, morfina...) también son de utilidad en el tratamiento de dolor e incluso se pueden combinar con los AINEs. Cuando la dosis es >3g/día pueden producir daño hepático, más aún si se combinan con otros fármacos de metabolismo hepático (interferon, vinblastina...) (16).

Los esteroides son de utilidad en el tratamiento de las artralgias, sobretodo a dosis bajas en combinación con AINEs. Sin embargo, su uso durante la fase viral aguda artrítica está contraindicado por el riesgo de inmunosupresión con exacerbación de la enfermedad (16).

Entre los compuestos químicos antivirales que se han probado en el tratamiento de CHIKV está **Cloroquina**. Inicialmente se pensaba, gracias a sus propiedades antiinflamatorias, que es efectiva en el tratamiento de artralgia crónica inducida por CHIKV, pero los numerosos estudios al respecto no han sido concluyentes (3, 9, 16, 19) y en alguno de ellos se ha observado que incluso aumenta la replicación viral y agrava la enfermedad (9, 19).

Rivabirina es un agente antiviral que ha demostrado acción inhibitoria de virus ARN *in vitro*, tiene diferentes mecanismos de acción dependiendo del virus. Se ha utilizado en el tratamiento de artritis por CHIKV, obteniendo buenos resultados en la inflamación de tejido blando y articular. Algunos estudios han observado reacción sinérgica de ribavirina con **INF- α** a la hora de inhibir la replicación de CHIKV *in vitro* (3, 9, 16). **6-azauridine**, un antimetabolito de amplio espectro, ha demostrado ser más efectivo contra CHIKV que ribavirina (3, 16). **Arbidol**, fármaco utilizado en algunos países para profilaxis y tratamiento de influenza y otras infecciones respiratorias, ha demostrado inhibir la replicación de CHIKV en líneas celulares Vero y MRC-5 (9, 16). Sin embargo, es posible que con su uso *in vivo* halla selección de resistencias (16).

Recientemente, en la búsqueda de compuestos naturales altamente purificados con capacidad de inhibir la replicación de CHIKV se han identificado 44 moléculas. **Harringtonina**, una cefalotoxina alcaloide, es una de estas moléculas. Tiene gran capacidad inhibitoria en los primeros estadios de la replicación viral y parece ser que también es efectiva inhibiendo otros *Alphavirus* (9, 16, 19).

La **inmunización pasiva** es una opción terapéutica y preventiva válida para muchas infecciones virales en humanos, incluyendo las infecciones de transmisión vertical, especialmente cuando no hay una alternativa terapéutica disponible. Cuando una

persona se infecta de CHIKV genera protección inmunológica duradera. En modelos animales experimentales se ha mostrado reactividad cruzada parcial de los anticuerpos generados contra CHIKV con otros *Alphavirus*. Las inmunoglobulinas humanas policlonales purificadas a partir de suero de donantes convalecientes por CHIKV, muestran alta actividad de neutralización *in vitro* y un gran poder profiláctico *in vivo* en modelos con ratones. El grado de protección se correlaciona con la dosis de anticuerpos administrada y la celeridad del inicio del tratamiento. Empero, estas terapias tienen una acción limitada debido a lo breve que es la viremia en la fase aguda de la enfermedad y a que el paciente suele ser diagnosticado cuando ya ha empezado a formar sus propios anticuerpos (9).

Este tipo de terapia es una alternativa eficaz en prevención y tratamiento, especialmente en individuos con riesgo vital importante por CHIKV, como recién nacidos de madres virémicas, y adultos con comorbilidades severas durante epidemias (3, 16).

Los anticuerpos monoclonales específicos para la glicoproteína de envoltura 1 (E1gp) de origen humano son capaces de neutralizar de manera específica y potente la infección *in vitro* de CHIKV (3).

El ARN interferente (**ARNi**) es un proceso postranscripcional en el que la introducción de una cadena de ARN bicatenario suprime la expresión de genes específicos virales. Este método se basa en seleccionar e inhibir la transcripción de proteínas virales específicas y así paralizar la replicación viral. Los ARN interferentes pequeños (**siRNA**, *small interfering RNA*) y los ARN pequeños en horquilla (**shRNA**, *small hairpin RNA*) son las principales moléculas en la interferencia de ARN (16).

Se han obtenido resultados prometedores en ensayos *in vitro* con líneas celulares de mamíferos utilizando siRNA y shRNA para el gen E1 de envoltura, nsP3 y nsP1 de la cápside. En estudios *in vivo* se ha demostrado que shRNA E1 ofrece protección fuerte y sostenida contra la infección de CHIKV en ratones lactantes (9).

Actualmente no se dispone de ninguna vacuna autorizada para CHIKV, a pesar de que se han desarrollado numerosas líneas de investigación al respecto. Aún hay un número considerable de preguntas en torno a lo que se considera válido en términos de vacunas, como cual es el modelo animal más apropiado (especie, edad, estado inmunológico), dosis y vía de inmunización e interferencias con otras vacunas para otros virus. A esto se suma el coste de la vacuna, ya que gran parte del territorio afectado son países en vías de desarrollo.

Las estrategias de vacunas que se han estudiado han sido (3):

- Preparaciones de virus completos inactivos
- Vacunas vivas atenuadas

- Proteínas recombinantes o *virus like particles*
- Vacunación ADN.

Gracias a la facilidad de la preparación, la primeras vacunas desarrolladas estaban basadas en cultivos celulares de **virus completos inactivados** con formaldehído o éter, ninguna de estas vacunas tuvo resultados satisfactorios (3, 14, 16).

Una opción prometedora fue la **vacuna viva atenuada TSI-GSD-218** o **clon 181/25**, obtenida en cultivos de células renales humanas MRC-5. Esta vacuna demostró efectividad tanto en ratones como en primates no humanos, pero en los ensayos clínicos en fase II se paralizó su desarrollo por los efectos secundarios que mostraron parte de los vacunados (3, 9, 16). En un estudio reciente se reveló que el clon 181/25 solo está atenuado en dos puntos, lo que cuestiona la seguridad de la vacuna ya que una posible reversión es posible (3, 16).

Se han desarrollado algunas **vacunas quiméricas** utilizando proteínas no estructurales del virus de la encefalitis equina venezolana (VEEN, *Venezuelan Equine Encephalitis Virus*), el virus equino de la encefalitis oriental (EEEV, *Eastern Equine Encephalitis Virus*) o del virus Sindbis (SINV) con proteínas estructurales de CHIKV. Se obtuvieron resultados prometedores, las vacunas produjeron anticuerpos efectivos contra CHIKV en ratones. Sin embargo, estos virus aún conservan la capacidad de infectar mosquitos y su respuesta en ratones depende en gran parte de la integridad del sistema interferon (9).

En otra vacuna quimérica se ha utilizado la cepa TC-83 de VEEV y el promotor subgenómico IRES (*Internal Ribosome Entry Site*, sitio interno de entrada al ribosoma) del virus de la encefalomiocarditis (EMCV) para reducir la transmisión a mosquitos. La secuencia EMCV IRES no se puede traducir eficientemente en células de artrópodos. Por otro lado, esta vacuna ha resultado ser poco inmunogénica y carece de respuesta de anticuerpos neutralizadores (9, 16).

Una prometedora novedad en cuanto a vacunas recombinantes es CHIKV/IRES, generada mediante la manipulación de la expresión de proteínas estructurales de la cepa wt-CHIKV con el IRES de EMCV. Esta vacuna ha demostrado un alto grado de atenuación no dependiente de la respuesta de INF tipo I y eficacia con una única dosis (3). Actualmente esta vacuna está siendo estudiada en fase preclínica con primates no humanos (9).

Más recientemente se ha desarrollado una vacuna quimérica utilizando el virus de la Estomatitis Vesicular (VSV, *Vesiculostomatitis Virus*) y proteínas estructurales de CHIKV (VSVΔG-CHIKV). Este virus quimérico ha demostrado inducir buena respuesta de anticuerpos neutralizadores y protección contra la infección CHIKV en ratones (9).

Las partículas como-virus (**VLPs**, *Virus-like particles*) expresan proteínas estructurales que simulan al CHIKV y carecen de material genético, por lo cual no son patógenas. Una de las formas de obtenerlas es la introducción en células embrionarias de riñón (HEK) 293 de plásmidos con material genético que codifica proteínas de CHIKV (C-E3-E2-6K-E1). Estas VLPs han demostrado ser inmunogénicas en primates no humanos en los que indujeron buenos niveles de anticuerpos neutralizadores contra diferentes cepas de CHIKV (3, 16). Esta vacuna ya ha completado un estudio clínico de fase I (16).

La última frontera en el abordaje de una vacuna contra CHIKV es el diseño de las **vacunas ADN**. Se utilizan técnicas de electroporación para introducir el material genético que codifica la cápside de CHIKV y las proteínas E1 y E2 en un plásmido. Posteriormente, el plásmido se inocula mediante una inyección intramuscular en ratones y macacos rhesus. Este tipo de vacunas indujo respuesta celular y humoral satisfactoria en los dos casos (3, 16), aunque nunca se llegó a probar su eficacia frente a la variante salvaje de CHIKV (16).

El estudio del papel de la lectina unida a manosa (MBL, *mannose binding lectin*) en artritis inducida por Ross River Virus en ratones sugiere a esta molécula como una posible diana terapéutica en el tratamiento de artritis y miositis producida por *Alphavirus*. En general, los inhibidores de esta vía pueden ser un complemento útil en las enfermedades inducidas por *Alphavirus* (9).

Recientemente, en un estudio de secuenciación genética se ha observado superposición de distintos genes involucrados en el proceso inflamatorio de artritis por CHIKV y el de artritis reumatoide (AR). De esto se deduce que las nuevas drogas desarrolladas para el tratamiento de AR podrían ser beneficiosas en el tratamiento de artritis inducida por *Alphavirus* (9).

Prevención

En la actual ausencia de tratamiento específico y vacunas autorizadas para CHIKV, los sistemas de control de vectores pasan a ser el punto más importante en la prevención de la infección. El vector *A. aegypti* se reproduce principalmente en contenedores artificiales. Las medidas de control del vector incluyen tapar los contenedores de agua, cisternas y todo tipo de sistema de almacenamiento hídrico en general; eliminar neumáticos y cualquier tipo de objeto expuesto al aire libre que pueda esconder agua en su interior; recambio regular de bebederos de animales domésticos e introducción de peces larvívoros como goldfish (*Carassius auratus auratus*) y guppys (*Poecilia reticulata*) en los tanques y fuentes de agua decorativos.

Las personas que viven o viajan a zonas en las que habitan estos vectores deben tomar medidas para prevenir la picadura de mosquitos. Por ejemplo el uso de mosquiteros

impregnados en insecticida, cremas repelentes con N,N-diethyl-m-toluamida en la piel expuestas e incluso insecticidas en spray para matar los mosquitos (12).

Algunos datos revelan distintos grados de resistencia a insecticidas entre *A. albopictus* y *A. aegypti*. Las campañas de prevención a gran escala utilizando DDT o más exactamente 1,1,1-tricloro-2,2-bis-etano, han sido efectivas en el control de *A. aegypti* pero no de *A. albopictus* (3).

El camino de la prevención es largo, costoso y requiere una gran labor y colaboración por parte de la población, que no siempre está dispuesta y cuya participación es crucial. En el control de la infección de CHIKV, más que el uso de drogas para el tratamiento de la enfermedad, desarrollo de vacunas, protección individual y programas de control del vector, también influye y es fundamental la vigilancia para la identificación temprana de casos. La investigación de la transmisión es importante para vaticinar el posible impacto de futuros brotes en climas templados y la eficacia de las intervenciones ejecutadas durante los brotes (3).

Conclusiones

En la última década, CHIKV ha reaparecido como enfermedad emergente que amenaza la salud pública mundial. La amplia distribución geográfica de la infección de CHIKV que se ha observado en los últimos años es un ejemplo de globalización de enfermedades infecciosas.

Las dolencias crónicas que se desarrollan en esta infección pueden llegar a ser incapacitantes, con lo que esto conlleva en el deterioro de la calidad de vida y disminución de la productividad de las personas afectadas. Aún se desconoce el mecanismo de producción de estas dolencias a largo plazo, por lo que su estudio sería de gran interés para su prevención y tratamiento.

En el contexto actual, puesto que no se dispone de tratamiento específico ni vacunas, el control del vector y la prevención de la infección juegan un papel fundamental. Su promoción en las poblaciones más afectadas debería ser una prioridad.

Sería conveniente implementar el uso de técnicas de PCR asequibles y fáciles de utilizar, a disposición de la población que más lo necesita.

También es necesario el estudio y desarrollo de vacunas contra CHIKV de uso humano, aún queda un largo recorrido en este campo.

Bibliografía

1. Ahola T, Courderc T, Ng LF, Hallengård D, Powers A, Lecuit M, Esteban M, Merits A, Roques P, Liljeström P. Therapeutics and vaccines against chikungunya virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015; 15: 250-7.
2. Chen W, Foo SS, Rulli NE, Taylor A, Sheng KC, Herrero LJ, Herring BL, Lidbury BA, Li RW, Walsh NC, Sims NA, Smith PN, Mahalingam S. Arthritogenic alphaviral infection perturbs osteoblast function and triggers pathologic bone loss. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 6040-5.
3. Claudia Caglioti, Eleonora Lalle, Concetta Castilletti, Fabrizio Carletti, Maria Rosaria Capobianchi, Licia Bordi. Chikungunya virus infection: an overview. *New*
4. Coffey LL, Failloux AB, Weaver SC. Chikungunya virus-vector interactions. *Viruses.* 2014; 6: 4628-63.
5. Departamento de Sanidad, Bienestar y Familia. Gobierno de Aragón. Boletín Epidemiológico Semanal de Aragón. Semana 15/2015.
6. Dash M, Mohanty I, Padhi S. Laboratory diagnosis of chikungunya virus: do we really need it? *Indian J Med Sci.* 2011; 65: 83-91
7. Gasque P, Couderc T, Lecuit M, Roques P, Ng LF. Chikungunya virus pathogenesis and immunity. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015; 15: 241-9.
8. Issac TH, Tan EL, Chu JJ. Proteomic profiling of chikungunya virus-infected human muscle cells: reveal the role of cytoskeleton network in CHIKV replication. *J Proteomics.* 2014; 108: 445-64
9. J. Bettadapura, L. J. Herrero, A. Taylor, S. Mahalingam. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res.* 2013; 138: 762-765
10. Lo Presti A, Lai A, Cella E, Zehender G, Ciccozzi M. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. *Asian Pac J Trop Med.* 2014; 7: 925-32
11. Lui NL, Leong HN, Thumboo J. Polyarthrititis in four patients with chikungunya arthritis. *Singapore Med J.* 2012; 53: 241-3.
12. Mahendradas P, Avadhani K, Shetty R. Chikungunya and the eye: a review. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013; 3: 35

13. Mavale M, Parashar D, Sudeep A, Gokhale M, Ghodke Y, Geevarghese G, Arankalle V, Mishra AC. Venereal transmission of chikungunya virus by *Aedes aegypti* mosquitoes (Diptera: Culicidae). *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83:1242-4.
14. Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol.* 2014; 88: 11644-7
15. Muyembe-Tamfum JJ, Peyrefitte CN, Yogolelo R, Mathina Basisya E, Koyange D, Pukuta E, Mashako M, Tolou H, Durand JP. Epidemic of Chikungunya virus in 1999 and 2000 in the Democratic Republic of the Congo. *Med Trop.* 2003; 63: 637–638.
16. Parashar D, Cherian S. Antiviral perspectives for chikungunya virus. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:631642.
17. Petitdemange C, Wauquier N, Vieillard V. Control of immunopathology during chikungunya virus infection. *Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 846-55.
18. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11: 274-84
19. Virginie Rougeron, I-Ching Sam, Mélanie Caron, Dieudonné Nkoghe, Eric Leroy, Pierre Roques. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *Journal of Clinical Virology.* 2015; 64: 144-52
20. Waldock J, Chandra NL, Lelieveld J, Proestos Y, Michael E, Christophides G, Parham PE. The role of environmental variables on *Aedes albopictus* biology and chikungunya epidemiology. *Pathog Glob Health.* 2013; 107: 224-41.